

【総説】

小児反復性中耳炎の危険因子とその対応

—小児を取り巻く環境変化との関わり—

The risk factor and treatment of Otitis prone

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻感覚運動病態学
(耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

伊 藤 真 人

I. はじめに

我国においては1990年代半ば頃、乳幼児の難治性急性中耳炎の急激な増加がはじまった。その原因として急性中耳炎起炎菌の耐性化の進行、いわゆるペニシリン耐性肺炎球菌や薬剤耐性インフルエンザ菌の増加が指摘されているが、その病態や背景因子については未だ不明な部分が多い。本邦におけるペニシリン耐性肺炎球菌による化膿性髄膜炎症例の報告は1988年に初めてなされたが、その後耐性菌の拡散とともに細菌性髄膜炎や敗血症、重症肺炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (IPC: invasive pneumococcal disease) ばかりではなく、1990年代半ばから小児の上気道感染症や急性中耳炎の難治例の著しい増加がみられ、社会的な問題を提起している。その病態が全く不明であった初期には、「反復性中耳炎」という名称が難治性急性中耳炎とはほぼ同義語として漠然と用いられていたが、難治性急性中耳炎には遷延性と反復性があり、それぞれ別の病態であることが明らかとなってきた。つまり抗菌薬を止めるとすぐに再燃する「遷延性中耳炎」と、抗菌薬によっていったんは治癒しても再発を繰り返す「反復性中耳炎」があり、それぞれ別の病態として考えなければならない。そして耳鼻咽喉科関連3学会によって編纂された「小児急性中耳炎診療ガイドライン」に基づく抗菌薬の適正使用が周知され、またさらに強力な経口抗菌薬が使用可能となった現在において、より大きな問題を呈しているのが、「反復性中耳炎」である。つまり、遷延性中耳炎は十分な抗菌薬の投与によって治癒に導けるのに対して、反復性中耳炎ではいかに強力な抗菌薬治療によってもその反復を抑えることは困難である。

当初から難治性 (遷延性+反復性) 急性中耳炎のリスクファクターとしての集団保育の関与が疑われていたが、集団保育環境下での薬剤耐性菌の蔓延の状態が明らかにされるに伴って、「低年齢 (2歳未満) の集団保育児」がハイリスク群であることが明らかとなってきた。我々を取り巻く様々な環境は常に変化し続けている。昨今地球レベルの環境変動が、“地球温暖化”としてやや過剰気味に取り上げられているが、我々人間を取り巻く社会環境も日々変化している。これらの環境変動は太古の昔から連綿と続いてきたものであるが、昨今の問題点は、変化が及ぼす影響について十分把握できずに社会の混乱を招いている点である。地球温暖化や脱原発論などを取り巻く社会の混乱もそのひとつであろう。現在を把握できない以上に、未来におこる変化の予測はさらに困難を要する課題である。地球レベルの大きな環境変化によって生物が分化してきたように、人間の営みの中の比較的小さな社会環境の変化によっても、様々なレベルの分化が誘導されている。現在我々が直面している、耐性菌増加の問題やそれに伴う急性中耳炎難治化の問題も、我々

人間圏の環境変化が生物圏に及ぼす影響を抜きに語ることとは出来ないし、現在進行形で刻々と変化し続けている事を忘れてはならない。これと密接に関連する環境変化の代表としてあげられるのは、20世紀医学の負の遺産ともいべき『抗菌薬の濫用』の問題と、女性の社会進出に伴う『集団保育の低年齢化』現象である。本稿では、小児を取り巻く環境変化のうち、集団保育の低年齢化と、上気道感染症の細菌リザーバーといえる上咽頭細菌叢にスポットをあて、急性中耳炎の難治化との関係について述べる。

II. 難治性急性中耳炎の増加と抗菌薬治療の限界

昨今広い領域の細菌感染症において、抗菌薬治療の限界が見え隠れしている。急性中耳炎は小児期において最も頻繁に遭遇する市中感染症であり、従来は経口抗菌薬の投与によりすみやかに軽快・治癒する臨床経過の良好な疾患と考えられていた。ところが1990年代半ば頃からその病態に急激な変貌がはじまり、抗菌薬治療法の限界を示す症例が増加してきている。この臨床像の変貌の第1の原因として、急性中耳炎の起炎菌の薬剤耐性株である、PRSPやPISPなどのいわゆるペニシリン耐性肺炎球菌や、耐性インフルエンザ菌 (β ラクタマーゼ産生菌, BLNAR) などの市中における蔓延が問題となっている¹⁾²⁾³⁾。我々は1999年頃から乳幼児の上咽頭細菌叢の調査を行ってきた。

II-1. PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌) の伝播 (図1)

1999~2000年頃の、①0~3歳の保育園児 (n=107)、②1歳6か月児健康診査の健康児 (n=72)、③0~3歳の急性中耳炎罹患児 (n=56) の各群において上咽頭から検出される肺炎球菌保菌率を比較すると、保育園児では急性中耳炎罹患児に匹敵する程の高い検出率であった。検出された肺炎球菌についてPCR法で遺伝子的な薬剤耐性を検討すると、保育園児の76%という極めて高率にgPRSPが検出された。さらに2歳以下では肺炎球菌のほぼ全例

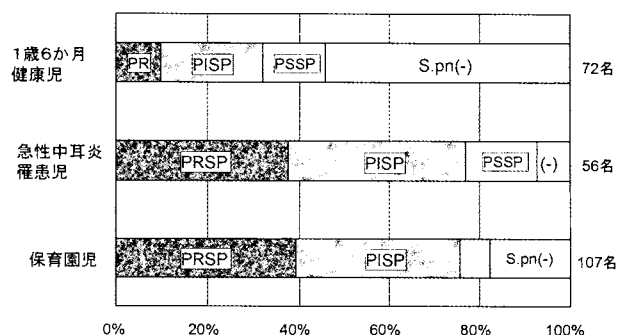


図1: 1999-2000年時の乳幼児上咽頭肺炎球菌検出率。保育園児 (3歳以下)、急性中耳炎罹患児 (3歳以下)、1歳半健康診査受診児の比較

が遺伝子の薬剤耐性株 (gPRSP, gPISP) であった。このことより急性化膿性中耳炎に罹患した2歳以下の乳幼児をみた時、患児が保育園児であればPRSPを起炎菌として想定すべきである。

II-2. 耐性インフルエンザ菌の伝播 (図2)

同じ時期の①保育園児 (n=107) では、インフルエンザ菌全体の検出率が86%と高率で、肺炎球菌の検出率とはほぼ同等であった。同じ年齢層の③急性中耳炎罹患児では46%から、②1歳6か月児では44%からインフルエンザ菌が検出されており、保育園児からのインフルエンザ菌の検出率が際立って高いことがわかる。今後ますます低年齢の保育園児数の増加が見込まれる中、急性中耳炎難治化のリスク拡大が懸念される。

II-3. 保育園児の年齢別細菌検出率

これらの結果のうち、保育園児の細菌検出率を年齢別にみると、gPRSPは0歳児において既に高率に検出されるが、3歳になると耐性菌の検出率が減少していた (図3-a)。インフルエンザ菌は1歳以上で極めて高率に検出されており、特に1歳児においてはBLNARの比率が有意に高かった (図3-b)。

さらに、耐性菌の多くがペニシリン以外の抗菌薬に対しても耐性化を示すために (多剤耐性肺炎球菌; Drug Resistant *Streptococcus Pneumoniae*: DRSP), 経口抗菌薬を用いた外来治療では完治し難い急性中耳炎難治症例が増加している⁴⁾。しかしながら高度耐性菌が問題となる院内感染症とは異なり、市中感染症難治化の原因菌は軽度耐性菌であり、強力な抗菌薬は現在もまだこれらの菌種に対し

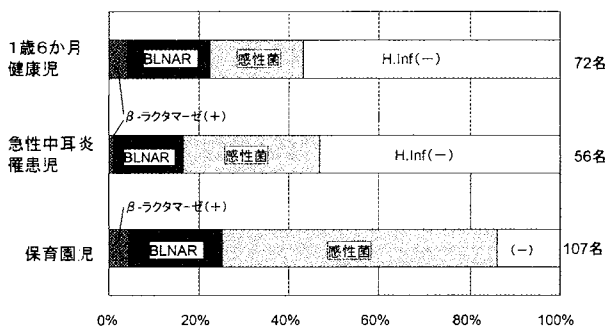


図2：1999-2000年時の乳幼児上咽頭 無莢膜型インフルエンザ菌検出率。保育園児 (3歳以下), 急性中耳炎罹患児 (3歳以下), 1歳半健康診査受診児の比較

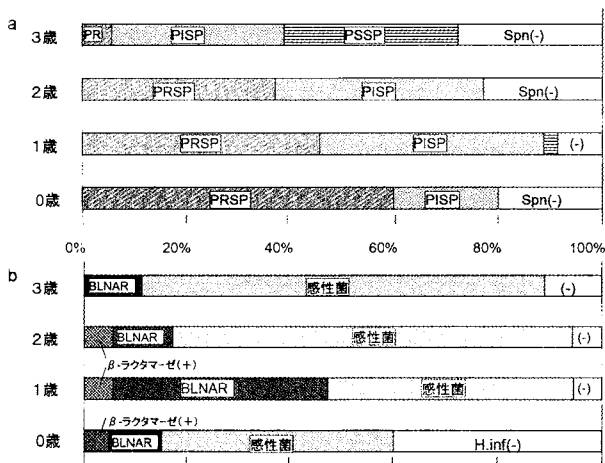
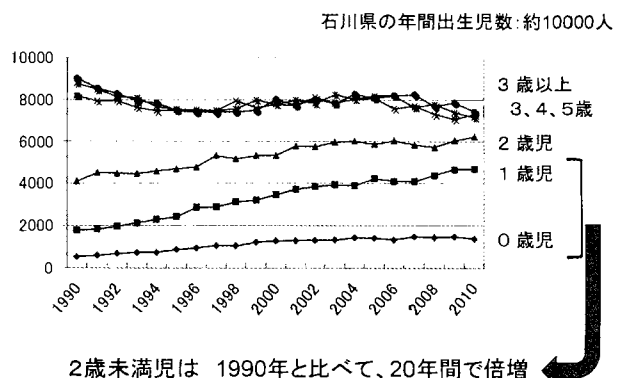


図3：1999-2000年時の集団保育児上咽頭 肺炎球菌, インフルエンザ菌の年齢別耐性菌検出頻度

で有効である。しかし強力な抗菌薬治療にて一旦は治癒しても、再発を繰り返すような反復症例が増加しており、市中感染症独自の問題としての抗菌薬化学療法の限界を呈している。このことは現在我々が直面している難治性・反復性急性中耳炎の治療においては、『細菌を消滅させることが感染症治療のゴールである』という、従来の抗菌薬化学療法の治療戦略そのものを見直す必要に迫られていることを示している。

III. 集団保育の低年齢化—小児を取り巻く環境の変化—

急性中耳炎の臨床像が大きく変貌してきた第2の要因として、集団保育の低年齢化があげられる。石川県の、過去20年間の保育園児の年齢構成をみると、2歳未満の保育園児の数はほぼ倍増している (図4)。このように低年齢化した集団保育が気道感染症難治化のリスクファクターと考えられているが、もちろん保育園児の全てが難治性感染症になるわけではない。ここで問題となるのは、1歳以下の未だ免疫能の未熟な乳幼児の上咽頭に、多量の急性中耳炎起炎菌が常にコロニー形成しているという事実である。免疫学的に未成熟な乳幼児期に多量の耐性菌に暴露されているために、ウイルス性上気道炎の流行が引き金となって急性中耳炎の発症さらには反復・難治化の問題が起きてくると考えられる (図5)。我々の行なった全国26施設の臨床試験から得られた結果によると Otitis proneと診断された乳幼児 (73名, 平均月齢18.8か月) に占める保育園児の割合は74%であり、さらに兄弟が保育園に通園している児を含めると実に97%が集団保育との関わりをもつ乳幼児であった。これは、反復性中耳炎のハイ・リスクファクターは「低年齢 (2歳未満) の集団保育児」であることを如実に示している (図6)。



2歳未満児は 1990年と比べて、20年間で倍増

図4：石川県の過去20年間の保育所通園児数の年齢別推移

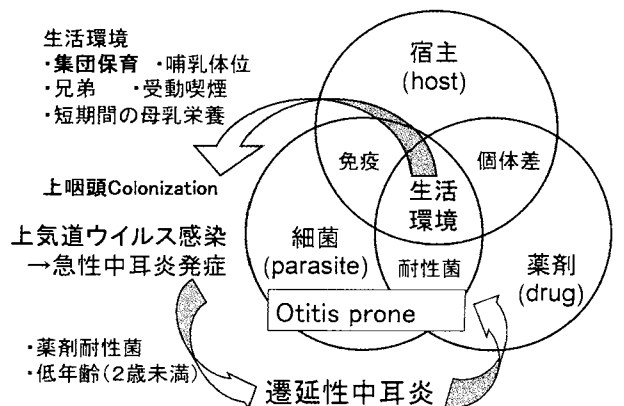


図5：小児反復性中耳炎の発症要因

幼稚園や保育所などの集団保育の現場における感染症の好発時期は、風邪が流行る冬場と並んで、新学期を迎える4～6月にもピークがみられる。この時期には熱を出したり中耳炎を発症する子どもが多くみられ、入院点滴治療が必要となるような難治性急性中耳炎の好発時期もこれら2つの季節である⁹⁾。特に4～6月に発症する症例の多くは入園したての0～1歳児であるが、低年齢保育の子どもの割合が増加していることから、今後低年齢で発症する急性中耳炎初発症例がますます増加する可能性がある。

Ⅳ．集団保育は難治性中耳炎のリスクファクターである

入院治療を要した難治性急性中耳炎罹患児の概要として、年齢ファクター以外に、その多くが集団保育に参加してから間もなく(1～2か月以内)の発症であり、鼻漏・咳などの上気道炎症状がみられることや、反復する間欠期に滲出性中耳炎のみられる症例が多いことが指摘されている²⁾。単純性の急性中耳炎の発症と集団保育の間には、統計学的に明らかな相関はないとの意見もあるが、こと急性中耳炎難治例に関しては、集団保育は重要なリスクファクターとなる。特に1歳未満のいわゆる新生児・乳児期に急性中耳炎を初発した場合には、その後反復性のパターンが形成され、反復性中耳炎(Otitis prone)となり易い。つまり昨今問題となっている難治性の急性中耳炎の多くは乳児期に発症するのである。

集団保育などの半閉鎖環境において急性中耳炎が流行し、あたかも急性中耳炎そのものが感染伝播しているかのようにみえることがある。集団保育において伝播し易いウイルス性上気道炎は急性中耳炎の誘因ではあるが、鼓膜の膨隆を伴うような明らかな急性中耳炎の多くは細菌の重複感染症例であり、ウイルス単独で発症し、重症化する急性中耳炎は稀だと考えられている。保育園でみられる急性中耳炎の流行は、ウイルス性上気道炎の蔓延に続発する、細菌性二次感染としての流行性発症であり、細菌感染症である急性中耳炎そのものが園児間で感染伝播しているわけではない。しかしながら上咽頭の肺炎球菌やインフルエンザ菌などの細菌は、乳幼児上咽頭の常在細菌叢としての側面も持ち合わせていることから、成長に伴う正常な免疫能の獲得のためには一度は感作されねばならないものともいえる。したがって、これらの細菌が乳幼児の上咽頭から検出されたからといって、即「病原性あり」と断定することは、もちろんできない。しかし免疫学的に未成熟な乳幼児期に多量の耐性菌に暴露されているために、度重なるウイルス性上気道炎の流行が引き金となって急性中耳炎の反復化の問題が起きて

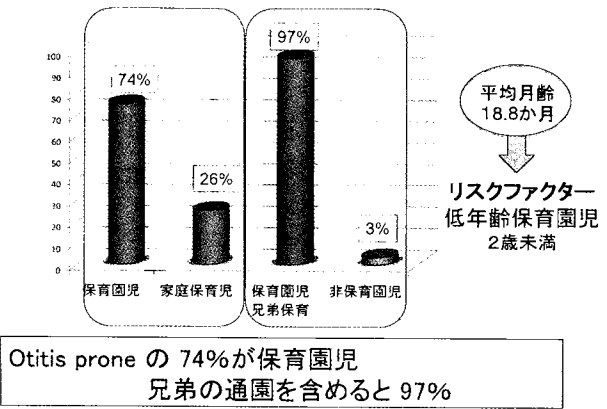


図6：反復性中耳炎罹患児と集団保育の関連性(全国調査から)

くるのである。先に述べたように、保育園児の肺炎球菌検出率を年齢別にみるとDRSPは0歳児において既に高率に検出されるが、3歳児では耐性菌の検出率が減少しており、小児の免疫能の発達と常在細菌叢の変化との関係が示唆された。実際に保育園に入園したての乳幼児は、頻回に風邪を引いたり、熱を出したりするものだが、そうした子供たちも3歳頃になるとあまり風邪をひかなくなり遅くなる。集団保育では最初の1歳までの時期が子供の体調に特に注意が必要といえる。昨今問題となっている難治性の急性中耳炎の多くは乳児期に発症するものであり、集団保育の低年齢化などの「小児を取り巻く社会環境の変化」に深く結びついたものといえる。つまり「低年齢(2歳未満)の保育園児」においては、上咽頭コロニー形成は急性中耳炎発症のリスクファクターであるばかりではなく、遷延・反復化のリスクファクターとなっているのである。

Ⅴ．過去10年間の保育園児の上咽頭インフルエンザ菌の変遷(図7、8)

我々は1999年から同一の保育園において、園児の上咽頭細菌叢の状態を経時的に調査してきた。この定点調査を開始した1999年当時は、無莢膜型インフルエンザ菌(NTHi)の耐性化はそれほど進行していなかったが(gBLNAR: β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性: 24%), 2004年頃にはインフルエンザ菌に占めるgBLNARの割合が急増し(78%), 臨床分離株にみられる耐性菌分離率を上回るものであった。一方我国においては、 β -ラクタマーゼ産生株の検出頻度は低い状態が続いてきたが、2007年の保育園調査においてはじめてBLNARよりもさらに高度耐性となりうる可能性のある菌株である、 β -ラクタマーゼ産生株のgBLPACR(β ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性)が検出された(インフルエンザ菌の20%)。さらに2008年の調査では著明な増加

| Year | No. of children | No. (%) of SP | No. (%) of NTHi |
|------------|-----------------|---------------|-----------------|
| 1999 (Feb) | 34 | 33 (97.1) | 26 (76.5) |
| 2000 (Feb) | 42 | 28 (66.7) | 45 (92.9) |
| 2005 (Feb) | 36 | 32 (88.9) | 27 (75.0) |
| 2007 (Aug) | 40 | 38 (95.0) | 36 (90.0) |
| 2007 (May) | 35 | 32 (91.4) | 34 (97.1) |
| 2008 (May) | 31 | 23 (74.2) | 29 (93.5) |
| 2010 (Feb) | 32 | 19 (59.4) | 30 (93.8) |
| 2011 (Mar) | 54 | 40 (74.1) | 45 (83.3) |

図7：集団保育児の上咽頭細菌検出率の推移

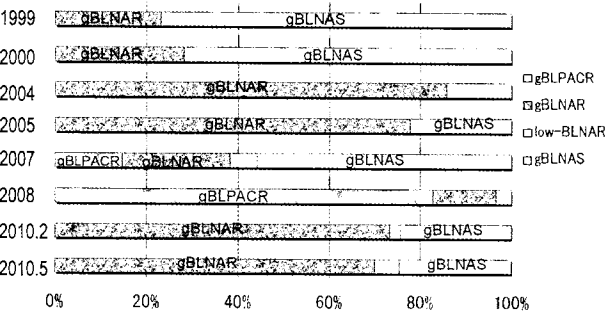


図8：無莢膜型インフルエンザ菌(NTHi)耐性化の推移

がみられ、インフルエンザ菌の83%がgBLPACRであった。パルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) では、検出されたgBLPACRは全て同一クローンであることから、保育園内でのgBLPACRの単一クローンの播種と判明した³⁾ (図9)。世界的にも極めて検出頻度の低いgBLPACRであるが、我国では臨床検体からの検出率が増加傾向にあることが知られている。集団保育という環境下ではあるものの、このようなgBLPACRの急激な播種伝播が確認されたことから我国における今後のインフルエンザ菌の更なる耐性化の進行が危惧される。

Ⅶ. 急性中耳炎治療戦略のパラダイムシフト

以上述べてきたようにDRSPやBLNARなどの耐性細菌は今や甚に蔓延しており、特に2歳以下の乳幼児では、まるで上咽頭の常在細菌叢のごとく広く検出される様になっている。これは70年前のペニシリン発見以来、抗菌薬に頼った感染症治療に専念してきた、20世紀医学の負の遺産というべきであろう。かといって、急性中耳炎に抗菌薬を全く使用しないという意見は、余りに乱暴である。確かに急性中耳炎の発症や難治化の要因としてウイルス感染の関与は大きい、鼓膜の膨隆や膿の貯留を認めるような中等症以上の急性中耳炎では、中耳貯留液から明らかな病原細菌が検出されることが分かっている。つまり急性中耳炎の多くはやはり細菌感染症であり、重症化すれば様々な合併症や後遺症を残す危険のある、感覚器の感染症である。今ふたたび、抗菌薬の無かった苦難の時代に逆行するわけにはいかない。感覚器である耳を専門とする私たち耳鼻咽喉科には、中耳炎の重症化や合併症を予防する義務がある。

さらに近年、成人の上気道感染症も難治化の傾向を示している。その原因として乳幼児のもつ上記の耐性細菌の家族内感染により、成人気道感染症を引き起こすことがあげられる。既存の抗菌薬有効性が低下しているため、病巣に遺残する耐性細菌による再燃・再発などの難治化が指摘されている。現在のところ成人に使用できる強力な抗菌薬の有効性はあるものの、新規の抗菌薬開発の目処がない現状では、これらの抗菌薬をうまく使用していく必要がある⁵⁾。

38億年におよぶ地球環境の変動を生き抜いてきた長い生存の歴史をもつ細菌種を、我々がそう簡単に制御できるものではない。より強力な抗菌薬によって細菌を殺すという、これまでの感染症治療の限界を正しく受け止めて、上咽頭処置⁶⁾や切開排膿などの局所処置の併用、免疫療法や先行するウイルス重感染対策などの⁷⁾、細菌との共存を視野に入れた新しい治療戦略が必要な時期にきている。我々は細菌から、そのしたたかな生存の知恵を学び取らねばならない。

急性中耳炎の治療においては、全ての症例を一律に同じ抗菌薬で治療することはもちろんできない。重症度や患児の持つリスクファクターを症例ごとに吟味していく必要がある。今後我々に求められることは、すでに限界を呈している抗菌薬治療を補助する治療法を開発し、抗菌薬に頼り過ぎない治療体系を構築していくことではないだろうか。また抗菌薬の使用状況や集団保育の現場などの、我々の社会環境を整備していくことが、耐性菌の蔓延率そのものを変えていくことに繋がるかもしれない。急性中耳炎治療のNew Trendsは、『治療から(重症化の)予防へ』のパラダイムシフトといえる。例えば、さらに有効性の高い点鼻粘膜ワクチンタイプの肺炎球菌

ワクチンやインフルエンザ・ウイルスワクチンの開発が待たれるところであるが、現状では細菌そのものよりも、誘因となるウイルス性上気道炎の制御がより有効かもしれない。例えば季節性インフルエンザ流行期には、インフルエンザ・ウイルスワクチンの接種によって急性中耳炎全体の発症率を35%減少させることが可能であるし、ある種の漢方補剤の抗ウイルス効果などにも期待がもてる。

Ⅶ. 反復性中耳炎に対する十全大補湯の効果

十全大補湯は、免疫賦活作用や感染防御効果を有するとされる代表的漢方補剤の一種である。漢方補剤はウイルス性気道感染症に伴うサイトカイン・ストームを軽減し気道感染症の軽症化に寄与することが知られている。我々はプレリミナリー・スタディとして、上気道感染症の続発症としてみられる乳幼児反復性中耳炎に対して、通常治療に追加して十全大補湯を使用しその効果を検討した⁷⁾。その結果、有意に化膿性中耳炎の罹患回数が減少したことが確認された(図9)。また同剤投与中は投与前に比較して発熱日数、抗菌薬投与日数が減少した。

このことを受けて、私たちはH21~23年度厚生労働科学研究において、「小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を行なった。以下にその総合研究報告書の①研究要旨と②研究結果(抜粋)、③結論(抜粋)を転記する。

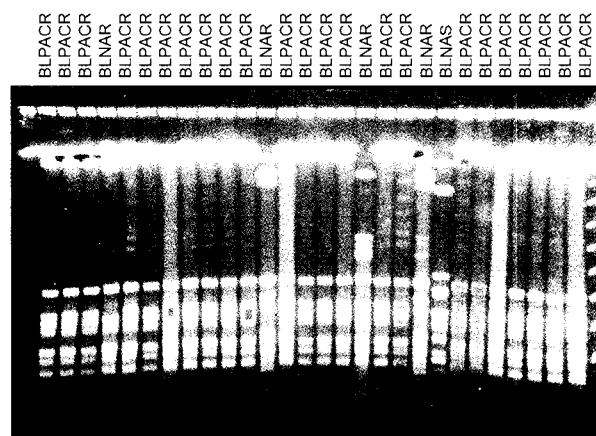


図9：2008年に保育園児から検出されたインフルエンザ菌(NTHi)のPFGE解析結果

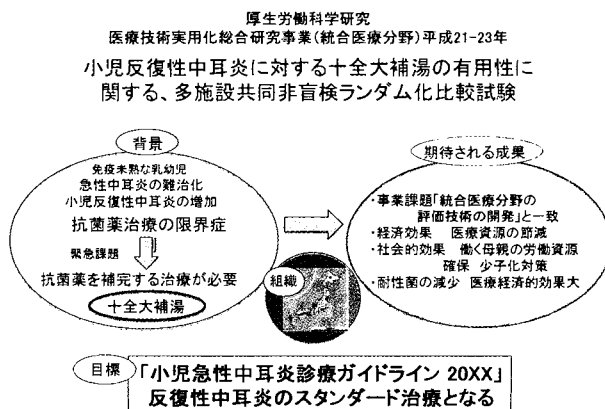


図10：厚生労働科学研究 医療技術実用化総合研究事業(統合医療分野)平成21~23年

「小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する、多施設共同非盲検ランダム化比較試験」事後評価資料より抜粋—研究背景と目標、期待される成果

研究要旨

肺炎球菌やインフルエンザ菌などの急性中耳炎起炎菌の耐性株蔓延に伴い、乳幼児急性中耳炎の難治例が増加している。長期にわたる中耳炎により、耳漏・発熱を繰り返すばかりではなく、頻回の医療機関通院のために保護者の社会活動に及ぼす影響も大きく、社会問題化している。これら中耳炎起炎菌の耐性株は、経口抗菌薬の効果が乏しく、入院加療や手術加療が必要な症例も多く、医療経済学上の問題も提起している。強力な静注抗菌薬により一旦は除菌され治癒しても、宿主の内因（免疫能などの生体防御能）の改善が得られない限り、すぐに再発を繰り返す場合も多く抗菌化学療法の限界を呈している（図10）。

我国では西洋医学を中心とした医療の中に漢方薬を取り入れた、独自の統合医療が進展しつつある。漢方薬である「十全大補湯」は、免疫賦活・栄養状態改善等のこれまでの基礎研究成果をふまえた、我々の探索的臨床研究においても難治性急性中耳炎に対する有用性が示され、耳鼻咽喉科「小児急性中耳炎ガイドライン2009」に付記として掲載された。本研究では乳幼児反復性中耳炎に対する、十全大補湯を用いた統合医療のエビデンス創出を目指し、日本発の独創的研究成果として国内外に発信する。

インターネット登録方式を用いた、全国多施設共同のランダム化群間比較対照試験にて十全大補湯の有効性を評価する。本研究には「急性中耳炎ガイドライン」作成委員長をはじめ複数の委員と、生物統計学専門家が参加する。倫理面ではヘルシンキ宣言（2000年英国エジンバラ改訂版）に基づく倫理原則を遵守し、実施時には同意説明文書を用いて十分な説明と同意を書面で得ている。

平成21年度には、IRB申請・承認、患者エントリー、試験開始（11月）を行った。またCONSORT2010声明に準拠した統計解析計画書を作成した。試験進捗状況は23年9月に症例登録を終了し、11月に試験を終了した。キーオープン後に外部委託にて最終解析を行い24年3月に解析結果を得た。本研究の成果は、①統合医療のエビデンス創出法の範となるばかりではなく、②中耳炎難治化に伴う医療資源・コストの節減、③頻回の通院などの保護者の育児負担が軽減され、保護者の労働資源の確保になる。また、④抗菌薬の濫用を抑制し、その適正使用により耐性菌の減少に寄与するものであり、医療経済的効果は大きい（図11）。

研究結果（抜粋）

【患者背景の解析】

月齢、性別、身長、体重、保育所通所状況、兄弟の集

統合医療分野の評価技術の開発に関する研究

本研究の成果

1. 小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性を確認し、抗菌薬の濫用抑制、医療資源節約につながった。
西洋医学と漢方治療の統合医療は、世界に誇るべき我国独自の医療体系
2. 小児反復性中耳炎の病態と危険因子が明らかとなり、今後の公衆衛生学的アプローチのためのエビデンスが集積。
①2歳未満、②集団保育通園児、③家庭内受動喫煙が乳幼児反復性中耳炎のリスクファクターであることが明らかとされた。
3. 今後、本治療法が広く普及することで、①小児急性中耳炎の難治化に伴う医療資源やコストの節減、②頻回の通院や看護などによる保護者の負担が軽減、③保護者の労働資源確保と、我国が直面している少子化問題に対する効果が期待される。さらに、④抗菌薬濫用の抑制効果は耐性菌の減少に寄与するものである。

図11：同上一本研究の成果

団保育通所状況、家族の喫煙状況、および基礎疾患（鼻副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎）、試験開始前の急性中耳炎罹患頻度などの項目において、両群間に明らかな差は認められなかった。

【有効性の解析】

一次エンドポイント：1か月あたりの急性中耳炎の平均罹患回数

- ・試験試験中の急性中耳炎の平均罹患回数に関する比較（回／月）
- ・開始前と試験中の1ヶ月あたりの急性中耳炎の平均罹患回数の比較

いずれも、十全大補湯投与群では同非投与群に比較し、急性中耳炎の平均罹患回数の減少が認められた。

二次エンドポイント：

- ・1ヶ月あたりの鼻風邪（coryza）の平均罹患回数
- ・1ヶ月あたりの抗菌薬の平均投与日数

以上の二項目で、十全大補湯投与群では同非投与群に比較し改善が認められた。

- ・試験中の鼓膜換気チューブ挿入例

今回の臨床試験中には、十全大補湯投与群、同非投与群ともにチューブ挿入例は少数であったが、非投与群では投与群に比較しチューブ挿入例が多い傾向がみられた。

結論（抜粋）

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の効果について多施設共同非盲検ランダム化比較試験を施行した結果、その有効性が確認された。このことは、難治性感染症に苦しむ患児ばかりではなく、保護者の心身両面での育児負担の軽減に繋がるものである。今後、本試験結果に基づく治療コンセプトの啓蒙とともに、引き続き二重盲検試験へと移行し、さらにレベルの高いエビデンスを確立することが急務である。

本研究が提示した漢方製剤を併用する統合医療は、従来の西洋医学的治療では対処できない抗菌薬治療の無効症例に対して、治療ターゲットのパラダイムシフトを促すものである。

Ⅷ. 文 献

- 1) Ito M, Ito K, Fukawa M. et al.: Nasopharyngeal penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains among young children in Japan. *Otol Neurotol* 23: 349-352, 2002.
- 2) Hotomi M, Billal DS, Kamide Y, Kanesada K, Uno Y, Kudo F, Ito M, Kakehata S, Sugita R, Ogami M, Yamanaka N, for the Advanced Treatment for Otitis Media Study Group (ATOMS) Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. *J Clin Microbiol* 46: 3808-3810, 2008.
- 3) Ito M, Hotomi M, Maruyama Y, Hatano M, Sugimoto H, Yoshizaki T, Yamanaka N. Clonal spread of β -lactamase producing, amoxicillin-clavulanate resistant (BLPACR) strains of *Haemophilus influenzae* among young children attending day care in Japan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74: 901-906, 2010.
- 4) 工藤代：反復性中耳炎 治療のポイント①MB ENT 56: 54-61, 2005.
- 5) Ito M, Maruyama Y, Muro S, Wakisaka N, Kondo S, Hatano M, Nakanishi K, Miwa T, Yoshizaki T. Efficacy and safety of garenoxacin in the treatment of upper respiratory tract infections. *Auris Nasus Larynx* 39 (5): 512-8, 2012.
- 6) 伊藤真人, 白井明子, 古川 俊, 他：耳鼻咽喉科処置－鼻咽腔処置の有用性－. *耳鼻臨床* 95 (2): 145-151, 2002.
- 7) 丸山裕美子, 星田茂, 伊藤真人, 他：小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の効果. *耳鼻臨床* 100 (2): 127-135, 2007.
- 8) Maruyama Y, Fukawa M, Ito M.: Effects of Japanese Herbal Medicine Juzen-taiho-to in otitis-prone children; a preliminary study. *Acta Otolaryngol*. 2008.